

眼球埋込み用人工網膜チップに関する研究

著者	出口 淳
号	50
学位授与番号	3640
URL	http://hdl.handle.net/10097/37308

氏 名	で ぐち じゅん
出 口 淳	
授 与 学 位	博士 (工学)
学 位 授 与 年 月 日	平成 18 年 3 月 24 日
学 位 授 与 の 根 拠 法 規	学位規則第 4 条第 1 項
研究科, 専攻の名称	東北大学大学院工学研究科 (博士課程) バイオロボティクス専攻
学 位 論 文 題 目	眼球埋込み用人工網膜チップに関する研究
指 導 教 員	東北大学教授 小柳 光正
論 文 審 査 委 員	主査 東北大学教授 小柳 光正 東北大学教授 内山 勝 東北大学教授 出口 光一郎 東北大学助教授 田中 徹

論 文 内 容 要 旨

本研究では、これまでに世界中で研究開発されてきた眼球埋込み用人工網膜が抱える問題点を解決するために、3 次元積層型人工網膜チップを用いた『眼球内受光・網膜上刺激型』の新しい人工網膜モジュールの提案を行った。そして、この人工網膜モジュールに必要となる 3 次元積層型人工網膜チップの開発を目指して、省スペース・低電力で並列動作が可能な 3 次元積層型人工網膜チップ用ピクセル回路の検討を行った。その結果、ピクセル回路を構成する各要素回路のシミュレーション・試作によって、「死滅した視細胞の受光機能の代替」、「患者にとって最適な刺激電流の生成」という 3 次元積層型人工網膜チップの最重要機能を実現可能であることを確認した。その後、検討を行ったピクセル回路を実際に試作・評価するために、3 次元積層型人工網膜チップを試作する前段階として、検討したピクセルアレイから構成される単層型人工網膜チップの設計・試作を行った。ピクセル回路を評価した結果、ピクセル回路はその要求仕様を達成可能であり、非常に良好に動作することを確認した。また、試作した単層型人工網膜チップには、3 次元積層型人工網膜チップと同様の埋め込み配線形成領域が確保されており、人工網膜モジュールのプロトタイプ試作のために使用可能であることを示した。最後に、以上のようにして開発を行ったピクセル回路を利用した 3 次元積層型人工網膜チップの設計に関する検討を行った結果、このピクセル回路を利用した 3 次元積層型人工網膜チップによって、眼球埋込み用人工網膜チップの要求仕様を実現可能であることを確認した。

第 1 章では、本研究の背景について述べた。加齢性黄斑変性症や網膜色素変性症を患うと、光を受容する網膜細胞である視細胞が選択的に死滅することで失明に至る可能性があることを説明した。これらの疾患に対する医学的な治療法は未だ確立されていないが、このような疾患を患った患者の視覚伝導路を電気刺激することで視覚を再建可能であることを示した。このような研究は人工視覚と呼ばれており、これまでに脳刺

激型、視神経刺激型、網膜刺激型の人工視覚が研究開発されてきたことを述べた。特に、網膜刺激型人工視覚は眼球埋込み用人工網膜と呼ばれており、脳刺激型・視神経刺激型人工視覚と比較して、より安全であり、技術的な実現性が高いことから、ここ 10 年間ではこの人工網膜を採択する研究グループが最も多いことを示した。

第 2 章では、これまでに行われてきた眼球埋込み用人工網膜の研究動向について説明し、網膜下刺激型人工網膜と網膜上刺激型人工網膜の利点・欠点について論じた。網膜下刺激型人工網膜においては、その構造がシンプルである半面、残存する網膜細胞を電気刺激するための刺激電流を十分に確保することができないという問題がある。さらに、ピクセルアレイを搭載したチップは網膜と脈絡膜の間に埋込まれるため、脈絡膜からの網膜細胞への栄養供給が遮断され、残存する網膜細胞も死滅してしまう可能性がある。一方、網膜上刺激型人工網膜では刺激電極アレイは神経節細胞上に埋込まれるため、脈絡膜からの網膜細胞への栄養供給が遮断されることはない。また、眼球外から眼球内の装置への電力供給や、視覚情報と一緒に刺激電流調整用の制御信号等を送ることが可能である。しかし、そのような機能を実現するための構造は複雑であり、解像度の高い視覚情報をリアルタイムで眼球内に伝送する場合には、データ伝送レートを高くするため、眼球内装置の消費電力が高くなるなどの問題が残る。

第 3 章では、上記のような 2 種類の人工網膜の問題を解決し、それぞれの利点を利用するために、図 1 に示すような、3 次元積層型人工網膜チップを用いた『眼球内受光・網膜上刺激型』の新しい人工網膜モジュールの提案を行った。眼球埋込み用人工網膜チップである 3 次元積層型人工網膜チップは、LSI 製造の新しい技術である 3 次元集積化技術によって、従来の LSI チップが縦方向に複数層積層された構造となっている。その最上層 LSI チップに形成されている受光回路で光が受光され、光電変換が行われる。その光電変換された電気信号に基づいて、下層の LSI チップ上に形成される処理回路によって、患者の残存網膜細胞を電気刺激するための刺激電流が生成される。この刺激電流が刺激電極を介して神経節細胞に伝達されることで、加齢性黄斑変性症や網膜色素変性症によって失明に至った患者の視覚の回復を図ることが可能となる。

さらに本章では、眼球埋込み用人工網膜チップには以下のような仕様が要求されることを示した。チップサイズ: 2~3mm 角、解像度: 32×32 以上、消費電力: 50mW 以下。そして、これらの仕様は、従来の 2 次元 LSI で構成される人工網膜チップでは実現不可能であり、構造的に高解像度・低電力を実現可能な 3 次元積層型人工網膜チップによってのみ実現可能であることを示した。

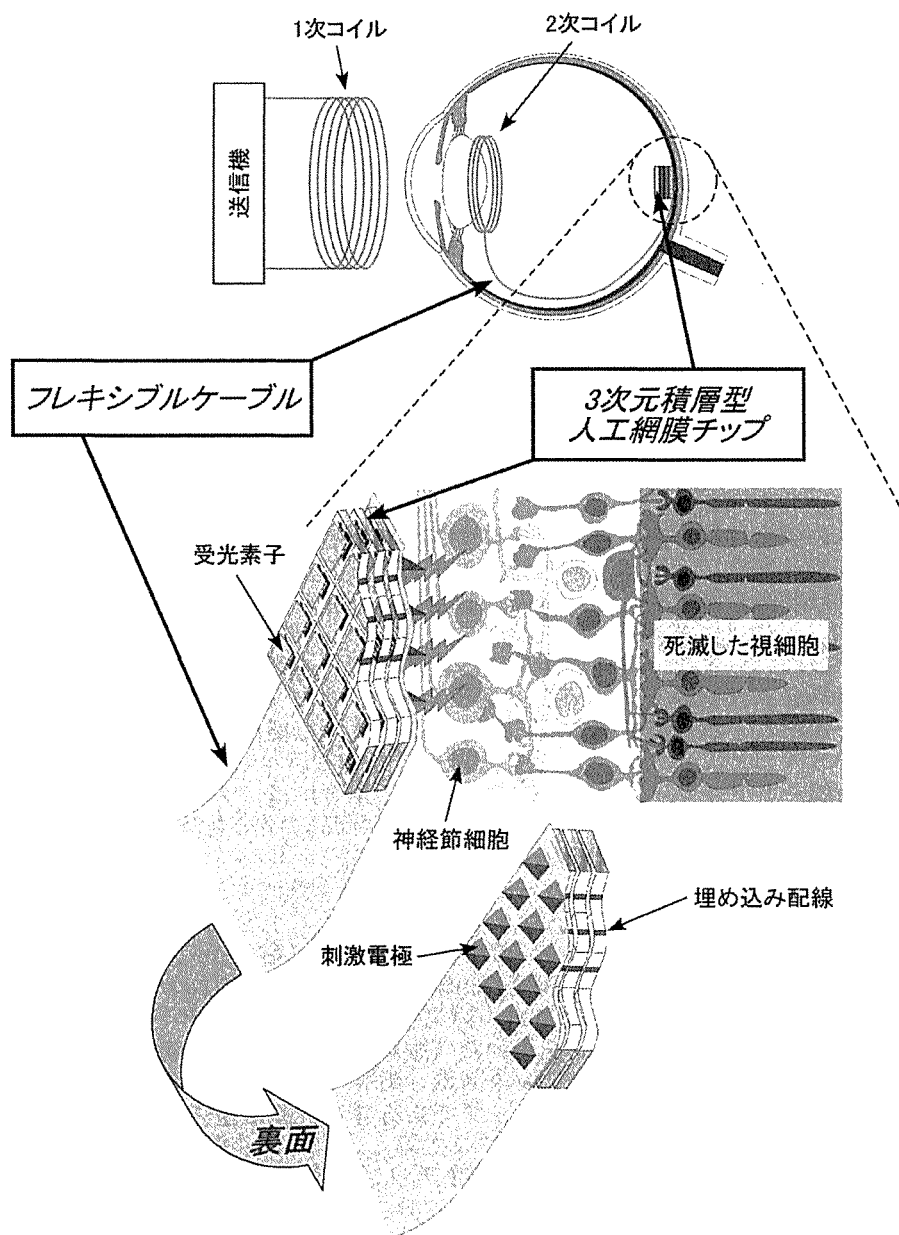


図 1. 3次元積層型人工網膜チップを用いた人工網膜モジュールの構成模式図

第4章では、そのような3次元積層型人工網膜チップの開発を目指し、CMOSアナログ回路を利用して、省スペース・低電力で並列動作が可能な3次元積層型人工網膜チップ用ピクセル回路の検討を行った。そして、ピクセル回路を構成する各要素回路のシミュレーション・試作によって、「死滅した視細胞の受光機能の代替」、「患者にとって最適な刺激電流の生成」という3次元積層型人工網膜チップの最重要機能および以下に示すピクセル回路に要求される仕様を実現可能であることを確認した。

・ピクセル回路の要求仕様

- ① 出力刺激電流パルス周波数: 30~1000Hz
- ② 正負極刺激電流パルス幅調整可能範囲: 0~3ms
- ③ 正負極刺激電流パルス間隔調整可能範囲: 0~3ms
- ④ 刺激電流パルス振幅調整可能範囲: $\pm 0 \sim 100 \mu\text{A}$

また、ピクセル回路を構成する各要素回路はクロック信号を使用せずに非同期に独立して動作することが可能であることを確認した。つまり、これらの要素回路を融合することで、クロック信号を使用せずに、非同期に独立して並列動作可能な3次元積層型人工網膜チップ用ピクセル回路を実現することが可能となる。

第5章では、前章で検討を行ったピクセル回路を実際に試作・評価し、人工網膜モジュールのプロトタイプを試作を目指すために、3次元積層型人工網膜チップを設計・試作する前段階として、ピクセルアレイから構成される単層型人工網膜チップの設計および試作を行った。この単層型人工網膜チップには、3次元積層型人工網膜チップと同様に、各ピクセル内に埋め込み配線形成領域が確保されており、この領域に埋め込み配線を形成することで、人工網膜モジュールのプロトタイプで使用する事が可能である。そして、ピクセル回路を評価した結果、ピクセル回路はその要求仕様を達成可能であり、クロック信号を使用せずに、非常に良好に並列動作することを確認した。本研究で開発したピクセル回路で達成した仕様を以下にまとめる。

・開発したピクセル回路で達成した仕様

- ① 出力刺激電流パルス周波数: 31.5~968.2Hz
- ② 正負極刺激電流パルス幅調整可能範囲: 0~3ms
- ③ 正負極刺激電流パルス間隔調整可能範囲: 0~3ms
- ④ 刺激電流パルス振幅調整可能範囲: 3ビットの分解能で $\pm 0 \sim 100 \mu\text{A}$

さらに、上記のように良好に並列動作するピクセル回路を利用して3次元積層型人工網膜チップを設計するための検討を行った。その結果、3次元積層型人工網膜チップを4層構造とし、ピクセル回路内の刺激電流パルス振幅調整回路を16×16ピクセルで共有することで、チップサイズ: 2.4mm角、解像度: 32×32、消費電力: 19.7mWを実現可能であることを確認した。従って、本研究で開発を行ったピクセル回路を利用して3次元積層型人工網膜チップを構成することで、眼球埋込み用人工網膜チップに要求される仕様を実現可能である。

論文審査結果の要旨

世界的な人口の増加に伴って失明患者の数も増加の一途を辿っている。失明の原因となっている疾患の中で、加齢性黄斑変性症や網膜色素変性症は特定疾患と呼ばれ、外科手術、投薬、生活習慣の改善等によって、予防・治療が出来ない。そのため、刺激電極アレイや人工網膜チップを眼球や脳の視覚野に埋め込んで視覚を再生する人工視覚に対する期待が高まっている。特に、人工網膜チップを眼球内の網膜表面または裏面に埋め込んで、チップに形成した刺激電極で残存網膜細胞を電流刺激する手法が注目されている。本論文は、失明患者の眼球内網膜表面に埋め込んで視覚を再生するための眼球埋め込み用積層型人工網膜チップの設計手法と性能について明らかにしたもので、全編6章よりなる。

第1章は緒論であり、本研究の背景と目的を述べている。

第2章では、眼球埋め込み用人工網膜の研究動向を調査し、これまでの人工網膜の抱える問題点について考察するとともに、網膜上刺激型 (Epi-Retina) 人工網膜が性能や信頼性の点で優れていることを明らかにしている。これらは有用な知見である。

第3章では、これまでの問題を解決し、高解像で低消費電力の新しい眼球埋め込み用人工網膜を実現するために、3次元積層型の新しい人工網膜チップとそれを用いた眼球埋め込み用人工網膜モジュールを提案するとともに、実現のための課題について論じている。これらは重要な知見である。

第4章では、3次元積層型人工網膜チップの基本回路となる低消費電力のピクセル回路を提案し、それを構成するパルス周波数変調型受光回路や正負極刺激電流パルス調整回路などの詳細設計を行っている。また、計算機シミュレーションによる動作確認と性能評価結果を基に、提案したピクセル回路がチップ面積や消費電力などの点で、眼球埋め込み条件を十分に満たすことができることを明らかにしている。これらは極めて重要な成果である。

第5章では、第4章で設計したピクセル回路を搭載した単層型人工網膜チップの試作、評価を行い、良好に動作することと、計算機シミュレーション結果とほぼ同じ性能が得られていることを確認している。この結果を基に、3次元積層型人工網膜チップの全体設計を行って、3次元積層型構造を採用することによって、 32×32 ピクセル構成の人工網膜チップを $2.56\text{mm} \times 2.56\text{mm}$ という小さなチップ面積で実現できること、また、消費電力も 20mW 以下に抑えることができることを明らかにしている。これは極めて重要な成果であり、高く評価される。

第6章は結論である。

以上、要するに本論文は、3次元積層構造と低消費電力のピクセル回路を採用することによって、高解像で低消費電力の眼球埋め込み用人工網膜チップが実現できることを明らかにしたもので、バイオデバイス工学およびバイオロボティクスの発展に寄与するところが少なくない。

よって、本論文は博士(工学)の学位論文として合格と認める。